

## DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

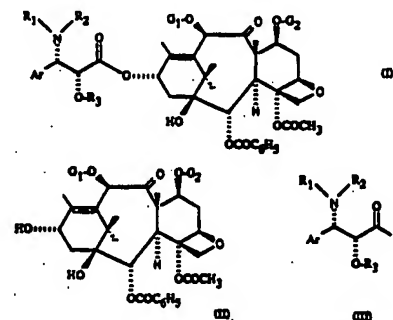
(51) Classification internationale des brevets <sup>5</sup> : <b>C07D 305/14, 413/12</b> <b>C07C 271/22, C07D 263/04</b>	<b>A1</b>	(11) Numéro de publication internationale: <b>WO 94/07876</b> (43) Date de publication internationale: <b>14 avril 1994 (14.04.94)</b>
<p>(21) Numéro de la demande internationale: <b>PCT/FR93/00965</b></p> <p>(22) Date de dépôt international: <b>4 octobre 1993 (04.10.93)</b></p> <p>(30) Données relatives à la priorité: <b>92/11739</b> <b>5 octobre 1992 (05.10.92)</b> <b>FR</b></p> <p>(71) Déposant (<i>pour tous les Etats désignés sauf US</i>): <b>RHONE-POULENC RORER S.A. [FR/FR]; 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</b></p> <p>(72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (<i>US seulement</i>): <b>DENIS, Jean-Noël [BE/FR]; Gîtes de Belledonne, Apt. n° 3, Le Pinet, F-38410 Uriage (FR). GREENE, Andrew [US/FR]; La Maison du Verger, Saint-Martin d'Uriage, F-38410 Uriage (FR). MAS, Jean-Manuel [FR/FR]; 1, rue du Tonkin, F-69100 Villeurbanne (FR).</b></p>	<p>(74) Mandataire: <b>PILARD, Jacques; Rhône-Poulenc Rorer S.A., Direction Brevets, 20, avenue Raymond-Aron, F-92165 Antony Cédex (FR).</b></p> <p>(81) Etats désignés: <b>AU, CA, CZ, FI, HU, JP, KR, NO, NZ, PL, RU, SK, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).</b></p> <p>Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i></p>	

(54) Title: NOVEL METHOD OF ESTERIFICATION OF BACCATINE III AN 10-DEACETYL BACCATINE III

(54) Titre: NOUVEAU PROCÉDE D'ESTERIFICATION DE LA BACCATINE III ET DE LA DESACETYL-10 BACCATINE III

## (57) Abstract

Method of preparing esters of baccatine III or 10-deacetyl baccatine III of formula (I) by esterification of protected baccatine III or 10-deacetyl baccatine III of formula (II) by means of an activated acid of formula (III). The esters of formula (I) can be used to prepare taxane derivatives having remarkable antileucemia and antitumor properties. In formulae (I), (II) and (III) Ar is an aryl radical, R<sub>1</sub> is a hydrogen atom or an aryl radical or an R<sub>4</sub>-O-CO- radical (R<sub>4</sub> = alkenyl, alkynyl, optionally substituted alkyl, cycloalkyl, cycloalkynyl, bicycloalkyl, phenyl, heterocyclyl) and R<sub>2</sub> is a hydrogen atom, and R<sub>3</sub> stands for a hydroxy function protection grouping, or R<sub>1</sub> is defined as above and R<sub>2</sub> and R<sub>3</sub> together form a 5 or 6 membered, saturated heterocyclic ring, G<sub>1</sub> is an acetyl radical or a hydroxy function protection grouping, G<sub>2</sub> is a hydroxy function protection grouping, and X is an acyl radical, aryl radical or halogen atom.



## (57) Abrégé

Procédé de préparation d'esters de la baccatine II ou de la désacétyl-10 baccatine III de formule (I) par estérification de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III protégée de formule (II) au moyen d'un acide activé de formule (III). Les esters de formule (I) sont utiles pour préparer les dérivés du taxane ayant des propriétés antileucémiques et antitumorales remarquables. Dans les formules (I), (II) et (III), Ar représente un radical aryle, R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical aroyle ou un radical R<sub>4</sub>-O-CO- (R<sub>4</sub> = alcényle, alcynyle, alcoyle éventuellement substitué, cycloalcoyle, cycloalcényle, bicycloalcoyle, phényle, hétérocyclyl) et R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>3</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, ou bien R<sub>1</sub> est défini comme précédemment et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, G<sub>1</sub> représente un radical acétyl ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy, G<sub>2</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy et X représente un radical acyle, aroyle ou un atome d'halogène.

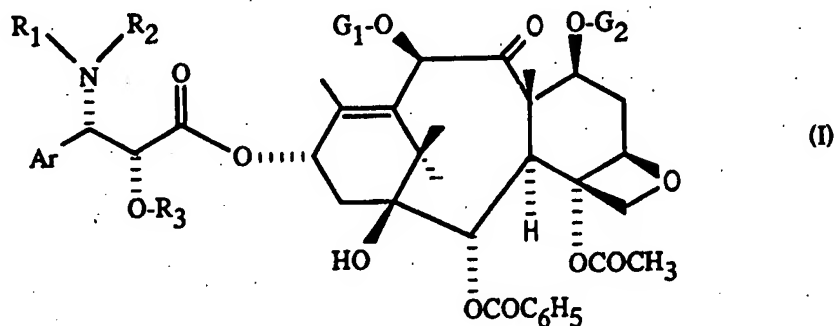
# **UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION**

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Autriche	FR	France	MR	Mauritanie
AU	Australie	GA	Gabon	MW	Malawi
BB	Barbade	GB	Royaume-Uni	NE	Niger
BE	Belgique	GN	Guinée	NL	Pays-Bas
BF	Burkina Faso	GR	Grèce	NO	Norvège
BG	Bulgarie	HU	Hongrie	NZ	Nouvelle-Zélande
BJ	Bénin	IE	Irlande	PL	Pologne
BR	Brésil	IT	Italie	PT	Portugal
BY	Bélarus	JP	Japon	RO	Roumanie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	RU	Fédération de Russie
CF	République Centrafricaine	KR	République de Corée	SD	Soudan
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SE	Suède
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	République slovaque
CN	Cameroun	LU	Luxembourg	SN	Sénégal
CM	Chine	LV	Lettonie	TD	Tchad
CS	Tchécoslovaquie	MC	Monaco	TG	Togo
CZ	République tchèque	MG	Madagascar	UA	Ukraine
DE	Allemagne	ML	Mali	US	Etats-Unis d'Amérique
DK	Danemark	MN	Mongolie	UZ	Ouzbékistan
ES	Espagne			VN	Viet Nam
FI	Finlande				

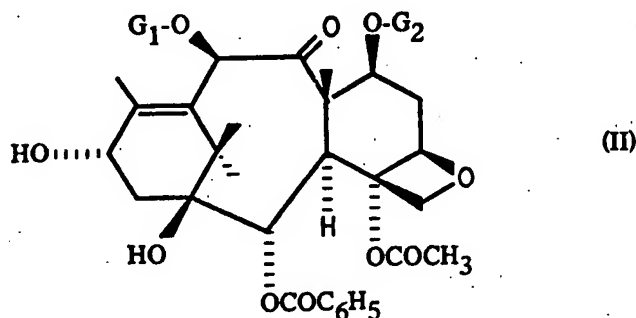
# NOUVEAU PROCEDE D'ESTERIFICATION DE LA BACCATINE III ET DE LA DESACETYL-10 BACCATINE III

La présente invention concerne la préparation d'esters de la baccatine III et de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale :

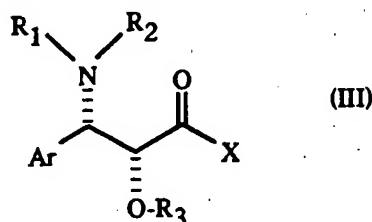


5

par estérification de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III convenablement protégée de formule générale :



au moyen d'un acide activé de formule générale :



10

Dans les formules générales (I), (II) et (III), les différents symboles sont définis de la manière suivante :

- Ar représente un radical aryle,
  - ou bien a) R<sub>1</sub> représente un radical aroyle ou un radical de formule R<sub>4</sub>-O-CO-
- 15 dans laquelle R<sub>4</sub> représente :

- un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle, cyano, carboxy ou alcoyloxycarbonyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,

- ou un radical hétérocyclique azoté saturé ou non saturé contenant 4 à 6 chaînons et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène, et

R<sub>3</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy,

ou bien b) R<sub>1</sub> étant défini comme ci-dessus et pouvant en outre représenter un atome d'hydrogène, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons,

G<sub>1</sub> représente un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy,

G<sub>2</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, et

X représente un radical acyloxy ou aroyloxy ou un atome d'halogène.

Plus particulièrement, Ar et la portion aryle du radical aroyle représenté par R<sub>1</sub>, identiques ou différents, représentent un radical phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphthyle éventuellement substitué, les substituants pouvant être choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, alcoxycarbonylamino, amino,

alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyle, carbamoyle, dialcoylcarbamoyle, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 3 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles.

Plus particulièrement encore, Ar et la portion aryle du radical aroyle représenté par R<sub>1</sub>, identiques ou différents, représentent un radical phényle éventuellement substitué par un atome de chlore ou de fluor ou par un radical alcoyle (méthyle), alcoyloxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino) ou alcoyloxycarbonylamino (t.butoxycarbonylamino).

Plus particulièrement, R<sub>3</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy choisi parmi les radicaux méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyl-oxy-méthyle,  $\beta$ -triméthylsilyléthoxyméthyle, tétrahydropyranyle, trichloro-2,2,2 éthoxyméthyle, trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou -CH<sub>2</sub>-Ph dans lequel Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone.

Plus particulièrement, lorsque R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons, celui-ci représente un cycle oxazolidine substitué en position -2 par 1 ou 2 substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'hydrogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, aralcoyles dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou aryles, les radicaux aryles étant de préférence des radicaux phényles éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, et les 2 substituants en position -2 pouvant former avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant de 4 à 7 chaînons, ou bien un cycle oxazolidine substitué en position -2 par un radical trihalométhyle ou phényle substitué par un radical trihalométhyle, le symbole R<sub>1</sub> pouvant représenter en outre un atome d'hydrogène.

Plus particulièrement, G<sub>1</sub> représente le radical acétyle ou un groupement protecteur choisi parmi les radicaux trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyle.

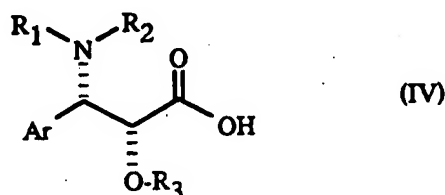
Plus particulièrement, G<sub>2</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy choisi parmi les radicaux trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou

(trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyle ou trialkylsilyle, dialkylarylsilyle, alkyldiarylsilyle ou triarylsilyle dans lequel chaque partie alkyle contient 1 à 4 atomes de carbone et chaque partie aryle représente de préférence un radical phényle.

Plus particulièrement, X représente un radical acyloxy contenant 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou un radical aroyloxy dans lequel la partie aryle représente un radical phényle éventuellement substitué par 1 à 5 substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux nitro, méthyle ou méthoxy ou bien X représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore ou le brome.

Plus particulièrement encore, X représente un radical t.butylcarbonyloxy ou trichloro-2,4,6 benzoyloxy ou un atome de chlore.

Il est connu de préparer des esters de formule générale (I) en opérant dans les conditions décrites par exemple dans les brevets européens EP 0 336 840 et EP 0 336 841 ou dans la demande internationale WO 92/09589. Selon les procédés connus, l'estérification de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III protégée au moyen d'un acide de formule générale :



dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont définis comme précédemment, s'effectue en présence d'un imide tel que le dicyclohexylcarbodiimide et d'une dialkylaminopyridine à une température comprise entre 60 et 90°C.

La mise en oeuvre de ces procédés nécessite l'emploi d'un excès important de l'acide de formule générale (IV) par rapport au dérivé de la baccatine.

De plus, l'emploi d'un agent de condensation tel que le dicyclohexylcarbodiimide peut industriellement poser un certain nombre de problèmes qu'il est important de pouvoir éliminer ou atténuer. En effet, le dicyclohexylcarbodiimide est un réactif coûteux qui, du fait de ses propriétés allergisantes, nécessite des conditions particulières de mise en oeuvre et qui conduit, au cours de sa mise en oeuvre, à la formation de dicyclohexylurée dont l'élimination totale est souvent difficile.

Il a maintenant été trouvé, et c'est ce qui fait l'objet de la présente invention, que les esters de formule générale (I) peuvent être obtenus par estérification de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III convenablement protégée au moyen

d'un dérivé activé de formule générale (III) dans des conditions qui permettent de palier aux inconvénients mentionnés ci-dessus.

Selon l'invention, le dérivé activé de formule générale (III), éventuellement préparé in situ, est condensé sur la baccatine III ou la désacétyl-10 baccatine III en présence d'une base, de préférence une base organique azotée, en opérant dans un solvant organique inerte à une température comprise entre 0 et 90°C.

Comme bases organiques azotées qui conviennent particulièrement bien peuvent être citées les amines aliphatiques tertiaires telles que la triéthylamine, la pyridine ou les aminopyridines telles que la diméthylamino-4 pyridine ou la pyrrolidino-4 pyridine.

Comme solvants organiques inertes peuvent être cités les éthers tels que le tétrahydrofurane, l'éther diisopropylique, le méthyl t.butyléther ou le dioxanne, les cétones telles que la méthylisobutylcétone, les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle, les nitriles tels que l'acétonitrile, les hydrocarbures aliphatiques tels que le pentane, l'hexane ou l'heptane, les hydrocarbures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane et les hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène ou les xylènes, l'éthylbenzène, l'isopropylbenzène ou le chlorobenzène. D'un intérêt tout particulier sont les hydrocarbures aromatiques.

Généralement, le dérivé activé de formule générale (III) est utilisé en quantité stoechiométrique par rapport au produit de formule (II) mais il peut être avantageux d'utiliser jusqu'à 3 équivalents du produit de formule (III) par rapport au produit de formule (II).

Généralement on utilise au moins 1 équivalent de base organique azotée par rapport au produit de formule générale (II) mis en oeuvre ou par rapport au dérivé de formule générale (III).

De préférence, l'estérification est réalisée à une température voisine de 20°C.

Les dérivés activés de formule générale (III) peuvent être préparés, éventuellement in situ, par action d'un halogénure d'acide de formule générale :



dans laquelle Y représente un atome d'halogène, de préférence un atome de chlore et  $R_5$  représente un radical alcoyle contenant 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou un radical aryle représentant de préférence un radical phényle éventuellement substitué par 1 à 5 substituants, identiques ou différents, choisis parmi

les atomes d'halogène et les radicaux nitro, méthyle ou méthoxy, ou d'un halogénure de thionyle, de préférence le chlorure, sur un acide de formule générale (IV).

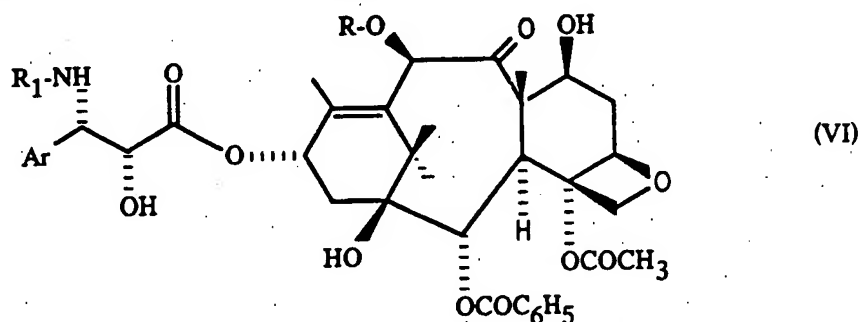
Généralement, la réaction s'effectue dans un solvant organique inerte en présence d'une base organique azotée à une température comprise entre 0 et 30°C.

5 Comme solvants organiques peuvent être utilisés les éthers tels que le tétrahydrofuranne, l'éther diisopropylique, le méthyl t.butyléther ou le dioxanne, les cétones telles que la méthylisobutylcétone, les esters tels que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle, les nitriles tels que l'acétonitrile, les hydrocarbures aliphatiques tels que le pentane, l'hexane ou l'heptane, les hydrocar-  
10 bures aliphatiques halogénés tels que le dichlorométhane ou le dichloro-1,2 éthane et les hydrocarbures aromatiques tels que le benzène, le toluène, les xylènes, l'éthylbenzène, l'isopropylbenzène ou le chlorobenzène.

Comme bases organiques azotées peuvent être citées les amines aliphatiques tertiaires telles que la triéthylamine, la pyridine ou les aminopyridines comme la  
15 diméthylamino-4 pyridine ou la pyrrolidino-4 pyridine.

Généralement on utilise au moins un équivalent de produit de formule générale (V) ou l'halogénure de thionyle par rapport à l'acide de formule générale (IV).

Les esters de formule générale (I) sont particulièrement utiles pour préparer les dérivés du taxane de formule générale :



20 dans laquelle Ar et R<sub>1</sub> sont définis comme précédemment qui présentent des propriétés antileucémiques et antitumorales remarquables.

D'un intérêt tout particulier sont les produits de formule générale (VI) dans laquelle Ar étant défini comme précédemment R représente un atome d'hydrogène ou  
25 le radical acétyle et R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle ou t.butoxycarbonyle.

Le produit de formule générale (VI) dans laquelle R représente le radical acétyle, R<sub>1</sub> représente un radical benzoyle et Ar représente le radical phényle est connu sous le nom de taxol.



Le produit de formule générale (VI) dans laquelle R représente un atome d'hydrogène, R<sub>1</sub> représente le radical t.butoxycarbonyl et Ar représente le radical phényle, qui est connu sous le nom de Taxotère, fait l'objet du brevet européen EP 0 253 738.

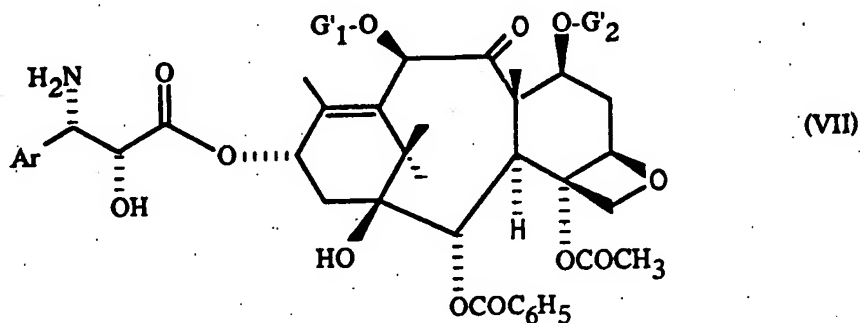
5 Les produits analogues du Taxotère font l'objet de la demande internationale WO 92/09589.

Selon les significations de R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub>, les produits de formule générale (VI) peuvent être obtenus à partir d'un produit de formule générale (I)

10 - soit directement, lorsque R<sub>1</sub> étant défini comme précédemment, R<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>3</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy, par remplacement des groupements protecteurs R<sub>3</sub>, G<sub>1</sub> et G<sub>2</sub> par des atomes d'hydrogène

- soit, lorsque R<sub>1</sub> étant défini comme précédemment, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble un hétérocycle à 5 ou 6 chaînons, en passant éventuellement intermédiairement par un

15 produit de formule générale :

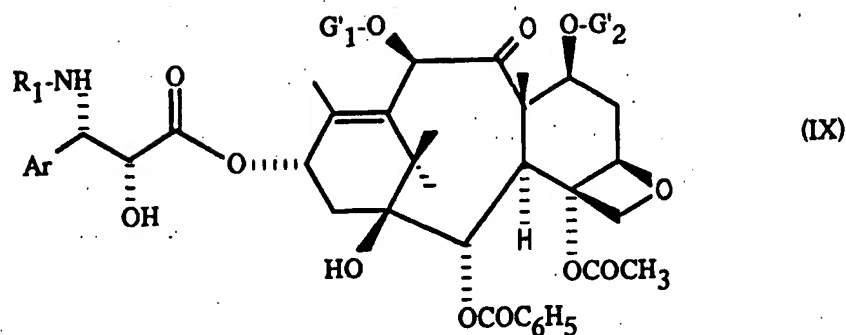


dans laquelle G'<sub>1</sub> et G'<sub>2</sub> sont identiques à G<sub>1</sub> et G<sub>2</sub> et peuvent en outre représenter un atome d'hydrogène qui est soumis à l'action d'un halogénure d'aroyl ou d'un dérivé réactif de formule générale :

20



dans laquelle R<sub>4</sub> est défini comme précédemment et Z représente un atome d'halogène ou un reste -O-R<sub>4</sub> ou -O-CO-OR<sub>4</sub> dans lesquels R<sub>4</sub> est défini comme précédemment pour obtenir un produit de formule générale :



dont les groupements protecteurs  $\text{G}'_1$  et  $\text{G}'_2$  sont remplacés si nécessaire par des atomes d'hydrogène.

En particulier, lorsque dans la formule générale (I),  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  forment ensemble un cycle oxazolidine gem disubstitué en -2, le produit de formule générale (VI) est obtenu en passant intermédiairement par le produit de formule générale (VII).

Lorsque, dans la formule générale (I),  $\text{R}_1$  représente un radical  $\text{R}_4-\text{O}-\text{CO}-$  et lorsque  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  forment ensemble un cycle oxazolidine monosubstitué en -2, le produit de formule générale (IX) dans laquelle  $\text{R}_1 = \text{R}_4-\text{O}-\text{CO}-$  peut être obtenu directement à partir du produit de formule générale (I).

Le produit de formule générale (VII) dans laquelle  $\text{G}'_1$  représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle et  $\text{G}'_2$  représente un atome d'hydrogène peut être obtenu à partir d'un produit de formule générale (I) dans laquelle  $\text{R}_1$  représentant un radical  $\text{R}_4-\text{O}-\text{CO}-$  dans lequel  $\text{R}_4$  représente un radical alkyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène,  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  forment ensemble un cycle oxazolidine monosubstitué ou gemdisubstitué en position -2.

Le produit de formule générale (VII) peut aussi être obtenu à partir d'un produit de formule générale (I) dans laquelle  $\text{R}_1$  représente un atome d'hydrogène et  $\text{R}_2$  et  $\text{R}_3$  forment ensemble un cycle oxazolidine substitué en position -2 par un radical trihalométhyle ou phényle substitué par un radical trihalométhyle.

Le remplacement direct des groupements protecteurs  $\text{R}_3$ ,  $\text{G}_1$  et  $\text{G}_2$  d'un produit de formule générale (I) ou  $\text{G}'_1$  et  $\text{G}'_2$  d'un produit de formule générale (IX) par des atomes d'hydrogène est effectué par traitement par le zinc, éventuellement associé à du cuivre, en présence d'acide acétique à une température comprise entre 30 et 60°C ou au moyen d'un acide minéral ou organique tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide acétique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone ou un ester aliphatique tel que l'acétate d'éthyle, l'acétate d'isopropyle ou l'acétate de n.butyle en présence de zinc éventuellement associé à du cuivre, lorsque

R<sub>3</sub>, G<sub>1</sub> et/ou G<sub>2</sub> représentent un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle, ou par traitement en milieu acide tel que par exemple l'acide chlorhydrique en solution dans un alcool aliphatique contenant 1 à 3 atomes de carbone (méthanol, éthanol, propanol, isopropanol) ou l'acide fluorhydrique aqueux à une température comprise entre 0 et 40°C lorsque R<sub>3</sub>, G<sub>1</sub> et/ou G<sub>2</sub> représentent un radical silylé. Lorsque R<sub>3</sub> représente un groupement -CH<sub>2</sub>-Ph, il est nécessaire de remplacer ce groupement protecteur par un atome d'hydrogène par hydrogénolyse en présence d'un catalyseur, après avoir remplacé les groupements protecteurs G<sub>1</sub> et G<sub>2</sub> par des atomes d'hydrogène dans les conditions décrites précédemment.

10 Le produit de formule générale (VII) peut être obtenu à partir d'un produit de formule générale (I) dans laquelle R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble un cycle oxazolidine gem disubstitué en position -2 par traitement au moyen d'acide formique éventuellement dans un alcool tel que l'éthanol ou d'acide chlorhydrique gazeux dans un alcool tel que l'éthanol.

15 Le produit de formule générale (IX) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical R<sub>4</sub>-O-CO- peut être obtenu directement à partir d'un produit de formule générale (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical R<sub>4</sub>-O-CO- et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble un cycle oxazolidine monosubstitué en position -2 par traitement au moyen d'un acide tel que l'acide méthanesulfonique à une température comprise entre 0 et 40°C.

20 Le produit de formule générale (VII) dans laquelle G'<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un radical acétyle et G'<sub>2</sub> représente un atome d'hydrogène peuvent être obtenus à partir d'un produit de formule générale (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un radical R<sub>4</sub>-O-CO- dans lequel R<sub>4</sub> représente un radical alcoyle substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment un cycle oxazolidine monosubstitué ou gem disubstitué en position -2 par traitement au moyen de zinc dans l'acide acétique ou par voie électrochimique.

25 Le produit de formule générale (VII) dans laquelle G'<sub>1</sub> représente un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy et G'<sub>2</sub> représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy peut être obtenu à partir d'un produit de formule générale (I) dans laquelle R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> forment ensemble un cycle oxazolidine substitué en -2 par un radical trihalométhyle ou phényle substitué par un radical trihalométhyle par traitement au moyen de zinc dans l'acide acétique.

30 Les exemples suivants illustrent la présente invention.

### EXEMPLE 1

Dans un réacteur de 50 cm<sup>3</sup>, on introduit, sous atmosphère inerte, à une température voisine de 20°C, 0,321 g de carboxy-5 diméthyl-2,2 phényl-4 (tert.butoxycarbonyl)-3 oxazolidine-1,3-(4S,5R), 0,244 g de chlorure de trichloro-2,4,6 benzoyle, 8 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre et 0,101 g de triéthylamine. Le mélange réactionnel est laissé pendant 2 heures sous agitation à une température voisine de 20°C. On ajoute alors 0,896 g d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 et 0,122 g de diméthylamino-4 pyridine. Après 20 heures d'agitation à une température voisine de 20°C, le chlorhydrate de triéthylamine formé est séparé par filtration et lavé avec du toluène. La phase toluénique est lavée avec 2 fois 10 cm<sup>3</sup> d'eau, séchée sur sulfate de sodium puis concentrée à sec sous pression réduite. Un dosage par chromatographie liquide haute performance montre que le rendement en diméthyl-2,2 phényl-4 (tert.butoxycarbonyl)-3 oxazolidine-1,3-(4S,5R) carboxylate-5 d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  est de 77 % par rapport à l'alcool transformé et de 63 % par rapport à l'alcool mis en oeuvre.

### EXEMPLE 2

Dans un ballon de 50 cm<sup>3</sup> muni d'un système d'agitation magnétique, on introduit, sous atmosphère d'argon, 275 mg d'acide phényl-3 tert.butoxycarbonylamino-3 (éthoxy-1 éthoxy)-2 propionique-(2R,3S) (0,78 mmole) en solution dans 13 cm<sup>3</sup> de toluène anhydre. On ajoute ensuite successivement 108,5  $\mu$ l de triéthylamine (0,78 mmole) et 189,5 mg de chlorocarbonyl-1 trichloro-2,4,6 benzène (0,78 mmole). On agite le mélange réactionnel pendant 54 heures à une température voisine de 25°C. Au milieu hétérogène incolore, on ajoute 190,6 mg de diméthylamino-4 pyridine (1,56 mmole). On laisse réagir pendant 5 minutes à une température voisine de 25°C puis on introduit 116 mg (0,13 mmole) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11. On laisse réagir pendant 5 minutes à une température voisine de 25°C puis on chauffe le mélange réactionnel à 72-73°C. On laisse réagir, sous bonne agitation, pendant 64 heures à cette température. Après refroidissement, le mélange réactionnel jaune-orange est dilué par 60 cm<sup>3</sup> d'acétate d'éthyle. La phase organique obtenue est lavée 3 fois par 5 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de

bicarbonate de sodium, 5 fois par 5 cm<sup>3</sup> d'eau et 2 fois par 5 cm<sup>3</sup> d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium puis est séchée sur sulfate de sodium.

Après filtration et élimination des solvants sous pression réduite (2,7 kPa), on obtient un résidu (488 mg) qui est purifié par chromatographie préparative sur  
5 couche mince de silice en éluant avec un mélange éther éthylique-dichlorométhane (5-95 en volumes) et en effectuant 2 passages.

On obtient ainsi 46 mg de dérivé de la baccatine III de départ et 69 mg d'(éthoxy-1 éthoxy)-2 phényl-3 t.butoxycarbonylamino-3 propionate-(2R,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  dont la structure est confirmée par le spectre  
10 infra-rouge et le spectre de résonance magnétique nucléaire du proton.

Le rendement est de 72 % par rapport à l'alcool mis en oeuvre.

### EXEMPLE 3

En opérant de la même manière que dans l'exemple 1 mais en remplaçant le  
15 chlorure de trichloro-2,4,6 benzoyle par 0,120 g de chlorure de pivaloyle on obtient 1,16 g de produit brut dont le dosage par chromatographie liquide haute performance montre que le rendement en diméthyl-2,2 phényl-4 (tert.butoxycarbonyl)-3 oxazolidine-1,3-(4S,5R) carboxylate-5 d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  est de 98 %  
20 par rapport à l'alcool transformé et de 71 % par rapport à l'alcool mis en oeuvre.

### EXEMPLE 4

En opérant de la même manière que dans l'exemple 1 mais en remplaçant le chlorure de trichloro-2,4,6 benzoyle par 0,119 g de chlorure de thionyle et en utilisant 0,202 g de triéthylamine, on obtient 1,36 g de produit brut dont le dosage par  
25 chromatographie liquide haute performance montre que le rendement en diméthyl-2,2 phényl-4 (tert.butoxycarbonyl)-3 oxazolidine-1,3-(4S,5R) carboxylate-5 d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 yle-13 $\alpha$  est de 93 % par rapport à l'alcool transformé et de 31 % par rapport à l'alcool mis en oeuvre.

**EXEMPLE 5**

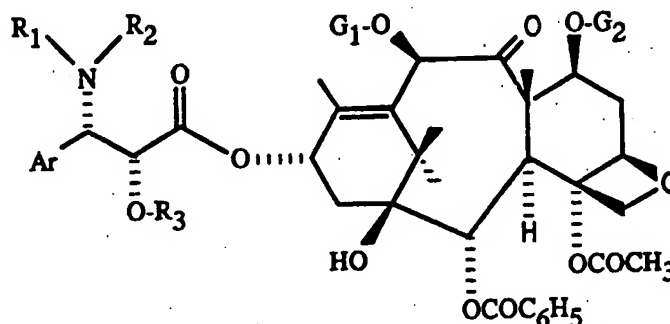
A une solution agitée de 0,353 g d'acide (éthoxy-1 éthoxy)-2 phényl-3 t.butoxycarbonylamino-3 propionique-(2R,3S) et de 0,122 g de diméthylamino-4 pyridine dans 4 cm<sup>3</sup> de toluène on ajoute, en 15 minutes et à une température voisine de 20°C, 0,244 g de chlorure de trichloro-2,4,6 benzoyle. Le mélange réactionnel est  
5 maintenu pendant 16 heures sous agitation à une température voisine de 20°C. On ajoute 0,448 g d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 dihydroxy-1 $\beta$ ,13 $\alpha$  oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 et 0,122 g de diméthylamino-4 pyridine. On maintient pendant 20 heures sous agitation. Le dosage par chromatogra-  
10 phie liquide haute performance montre que le rendement en (éthoxy-1 éthoxy)-2 phényl-3 t.butoxycarbonylamino-3 propionate-(2R,3S) et (2S,3S) d'acétoxy-4 benzoyloxy-2 $\alpha$  époxy-5 $\beta$ ,20 hydroxy-1 $\beta$  oxo-9 bis-(trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyloxy)-7 $\beta$ ,10 $\beta$  taxène-11 est de 58 % par rapport à l'alcool mis en oeuvre et de 100 % par rapport à l'alcool transformé.

15

Le rapport des deux épimères (2R,3S) / (2S,3S) est de 84/16.

REVENDICATIONS

1 - Procédé de préparation d'esters de la baccatine III ou de la désacétyl-10 baccatine III de formule générale :



5 dans laquelle :

- Ar représente un radical aryle

- ou bien a) R<sub>1</sub> représente un radical aroyle ou un radical de formule R<sub>4</sub>-O-CO- dans laquelle R<sub>4</sub> représente :

10 - un radical alcoyle droit ou ramifié contenant 1 à 8 atomes de carbone, alcényle contenant 2 à 8 atomes de carbone, alcynyle contenant 3 à 8 atomes de carbone, cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone ou bicycloalcoyle contenant 7 à 10 atomes de carbone, ces radicaux étant éventuellement substitués par un ou plusieurs substituants choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux hydroxy, alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, dialcoylamino dont chaque partie  
15 alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone, pipéridino, morpholino, pipérazinyl-1 (éventuellement substitué en -4 par un radical alcoyle contenant 1 à 4 atomes de carbone ou par un radical phénylcoyle dont la partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone), cycloalcoyle contenant 3 à 6 atomes de carbone, cycloalcényle contenant 4 à 6 atomes de carbone, phényle, cyano, carboxy ou alcoyloxycarbonyle dont la  
20 partie alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone,

- ou un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone,

25 - ou un radical hétérocyclyle azoté saturé ou non saturé contenant 4 à 6 chaînons et éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

étant entendu que les radicaux cycloalcoyles, cycloalcényles ou bicycloalcoyles peuvent être éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone,

$R_2$  représente un atome d'hydrogène, et

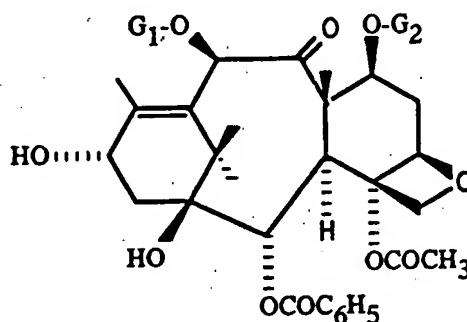
- 5  $R_3$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy,

ou bien b)  $R_1$  étant défini comme ci-dessus et pouvant en outre représenter un atome d'hydrogène,  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble un hétérocycle saturé à 5 ou 6 chaînons,

$G_1$  représente un radical acétyle ou un groupement protecteur de la fonction hydroxy,

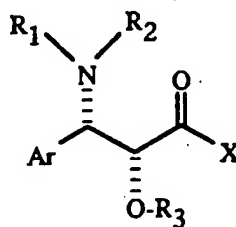
- 10  $G_2$  représente un groupement protecteur de la fonction hydroxy,

caractérisé en ce que l'on estérifie la baccatine III ou la désacétyl-10 baccatine III convenablement protégée de formule générale :



dans laquelle  $G_1$  et  $G_2$  sont définis comme précédemment, au moyen d'un acide

- 15 activé de formule générale :



éventuellement préparé in situ, dans laquelle Ar,  $R_1$ ,  $R_2$  et  $R_3$  sont définis comme précédemment et X représente un radical acyloxy ou aroyloxy ou un atome d'halogène, et isole le produit obtenu.

- 20 2 - Procédé de préparation selon la revendication 1 caractérisé en ce que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $G_1$  et  $G_2$  étant définis comme dans la revendication 1, Ar et la portion aryle du radical aroyle représenté par  $R_1$ , identiques ou différents, représentent un radical



phényle ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyle éventuellement substitué, les substituants pouvant être choisis parmi les atomes d'halogène (fluor, chlore, brome, iode) et les radicaux alcoyles, alcényles, alcynyles, aryles, arylalcoyles, alcoxy, alcoylthio, aryloxy, arylthio, hydroxy, hydroxyalcoyle, mercapto, formyle, acyle, acylamino, aroylamino, 5 alcoxycarbonylamino, amino, alcoylamino, dialcoylamino, carboxy, alcoxycarbonyl, carbamoyl, dialcoylcarbamoyl, cyano, nitro et trifluorométhyle, étant entendu que les radicaux alcoyles et les portions alcoyles des autres radicaux contiennent 1 à 4 atomes de carbone, les radicaux alcényles et alcynyles contiennent 3 à 8 atomes de carbone et que les radicaux aryles sont des radicaux phényles ou  $\alpha$ - ou  $\beta$ -naphtyles.

10 3 - Procédé de préparation selon la revendication 1 caractérisé en ce que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $G_1$  et  $G_2$  étant définis comme dans la revendication 1, Ar et la portion aryle du radical aroyle représenté par  $R_1$ , identiques ou différents, représentent un radical phényle éventuellement substitué par un atome de chlore ou de fluor ou par un radical 15 alcoyle (méthyle), alcoyloxy (méthoxy), dialcoylamino (diméthylamino), acylamino (acétylamino) ou alcoyloxycarbonylamino (t.butoxycarbonylamino).

4 - Procédé de préparation selon la revendication 1 caractérisé en ce que  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $G_1$  et  $G_2$  étant définis comme dans la revendication 1,  $R_3$  représente un groupe- 20 ment protecteur de la fonction hydroxy choisi parmi les radicaux méthoxyméthyle, éthoxy-1 éthyle, benzyloxyméthyle,  $\beta$ -triméthylsilyléthoxyméthyle, tétrahydropyranyle, trichloro-2,2,2 éthoxyméthyle, trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyl ou  $-\text{CH}_2\text{-Ph}$  dans lequel Ph représente un radical phényle éventuellement substitué par un ou plusieurs atomes ou radicaux, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'halogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone ou alcoyloxy 25 contenant 1 à 4 atomes de carbone.

25 5 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que Ar, R,  $G_1$  et  $G_2$  étant définis comme dans la revendication 1,  $R_2$  et  $R_3$  forment ensemble un cycle oxazolidine substitué en position -2 par 1 ou 2 substituants, identiques ou différents, choisis parmi les atomes d'hydrogène et les radicaux alcoyles contenant 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, aralcoyles dont la partie 30 alcoyle contient 1 à 4 atomes de carbone ou aryles, les radicaux aryles étant de préférence des radicaux phényles éventuellement substitués par un ou plusieurs radicaux alcoyloxy contenant 1 à 4 atomes de carbone, et les 2 substituants en position -2 pouvant former avec l'atome de carbone auquel ils sont liés un cycle ayant

de 4 à 7 chaînons, ou bien un cycle oxazolidine substitué en position -2 par un radical trihalométhyle ou phényle substitué par un radical trihalométhyle, le symbole R<sub>1</sub> pouvant représenter en outre un atome d'hydrogène.

5 6 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> étant définis comme dans la revendication 1, G<sub>1</sub> représente le radical acétyle ou un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyle et G<sub>2</sub> représente un radical trichloro-2,2,2 éthoxycarbonyle ou (trichlorométhyl-2 propoxy)-2 carbonyle ou trialkylsilyle, dialkylarylsilyle, alkyl diarylsilyle ou triarylsilyle dans lequel chaque partie alkyle contient 1 à 4 atomes de carbone et chaque  
10 partie aryle représente un radical phényle.

7 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que X représente un radical acyloxy contenant 1 à 5 atomes de carbone en chaîne droite ou ramifiée ou un radical aroyloxy dans lequel la partie aryle représente un radical phényle éventuellement substitué par 1 à 5 substituants, identiques ou différents, choisis parmi les  
15 atomes d'halogène et les radicaux nitro, méthyle ou méthoxy ou bien X représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore ou le brome.

8 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que X représente un radical t.butylcarbonyloxy ou trichloro-2,4,6 benzoyloxy ou un atome de chlore.

9 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on opère en  
20 présence d'une base.

10 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on opère en présence d'une base organique azotée.

11 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on opère en présence d'une base organique azotée choisie parmi les amines aliphatiques tertiaires,  
25 la pyridine ou les aminopyridines.

12 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on opère dans un solvant organique inerte.

13 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on opère dans un solvant organique inerte choisi parmi les éthers, les cétones, les esters, les nitriles,

les hydrocarbures aliphatiques éventuellement halogénés et les hydrocarbures aromatiques.

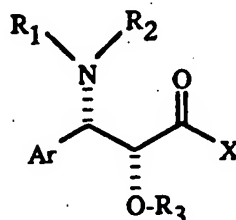
14 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on opère à une température comprise entre 0 et 90°C.

5 15 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on opère à une température voisine de 20°C.

16 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on opère en présence de 1 à 3 équivalents d'acide activé par rapport à la baccatine III ou à la désacétyl-10 baccatine III convenablement protégée.

10 17 - Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que l'on opère en présence d'au moins 1 équivalent de base.

18 - Les acides activés de formule générale :



dans laquelle Ar, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et X sont définis comme dans la revendication 1.

15 19 - Les acides activés selon la revendication 18 pour lesquels R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et X étant définis comme dans la revendication 1, Ar est défini comme dans la revendication 2.

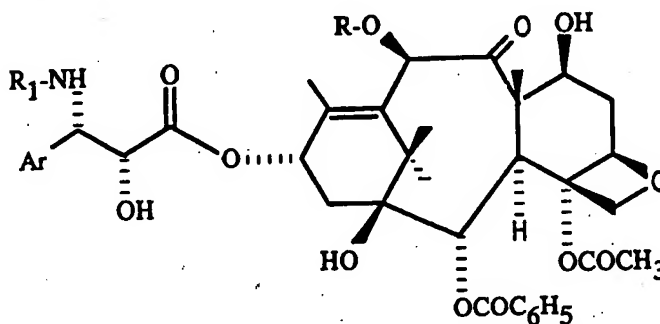
20 20 - Les acides activés selon la revendication 18 pour lesquels R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> et X étant définis comme dans la revendication 1, Ar est défini comme dans la revendication 3.

21 - Les acides activés selon la revendication 18 pour lesquels Ar étant défini comme dans l'une des revendications 1, 2 ou 3, R<sub>1</sub> et X étant définis comme dans la revendication 1, R<sub>2</sub> et R<sub>3</sub> sont définis comme dans la revendication 5.

22 - Les acides activés selon l'une des revendications 18 à 21 pour lesquels X est défini comme dans la revendication 7.

23 - Les dérivés activés selon l'une des revendications 18 à 21 pour lesquels X est défini comme dans la revendication 8.

5      24 - Utilisation d'un ester obtenu selon le procédé de l'une des revendications 1 à 17 pour la préparation des dérivés du taxane de formule générale :



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou le radical acétyle, R<sub>1</sub> est défini comme dans la revendication 1 et Ar est défini comme dans l'une des revendications

10    1, 2 ou 3.

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 5 C07D305/14 C07D413/12 C07C271/22 C07D263/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 5 C07D C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 336 840 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 11 October 1989 cited in the application see the whole document ---	1,18,24
A	WO,A,92 09589 (RHONE-POULENC RORER) 11 June 1992 cited in the application see page 1 - page 3 -----	1,18,24

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

10 January 1994

Date of mailing of the international search report

19. 01. 94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

English, R

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	
EP-A-0336840	11-10-89	FR-A-	2629818	13-10-89
		AU-A-	3251989	12-10-89
		JP-A-	1305076	08-12-89
		US-A-	4924011	08-05-90
		US-E-	RE34277	08-06-93
<hr/>				
WO-A-9209589	11-06-92	FR-A-	2669631	29-05-92
		FR-A-	2679557	29-01-93
		AU-A-	9083891	25-06-92
		CA-A-	2096833	24-05-92
		EP-A-	0558623	08-09-93
<hr/>				

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE  
CIB 5 C07D305/14 C07D413/12 C07C271/22 C07D263/04

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)  
CIB 5 C07D C07C

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 336 840 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE) 11 Octobre 1989 cité dans la demande voir le document en entier ---	1, 18, 24
A	WO,A,92 09589 (RHONE-POULENC RORER) 11 Juin 1992 cité dans la demande voir page 1 - page 3 -----	1, 18, 24

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

\* Catégories spéciales de documents cités:

- \*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- \*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- \*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- \*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- \*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- \*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- \*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- \*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- \*Z\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

10 Janvier 1994

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

19. 01. 94

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale  
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tél. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

English, R

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-0336840	11-10-89	FR-A- 2629818	13-10-89
		AU-A- 3251989	12-10-89
		JP-A- 1305076	08-12-89
		US-A- 4924011	08-05-90
		US-E- RE34277	08-06-93
-----			
WO-A-9209589	11-06-92	FR-A- 2669631	29-05-92
		FR-A- 2679557	29-01-93
		AU-A- 9083891	25-06-92
		CA-A- 2096833	24-05-92
		EP-A- 0558623	08-09-93
-----			